

DOI: 10.13376/j.cbils/2016126

文章编号: 1004-0374(2016)08-0933-08



时玉舫, 中组部首批“千人计划”入选者。中国科学院上海生命科学研究院健康科学研究所研究员。科技部“973”计划总体组成员, 科技部重大科学研究计划首席科学家, 国家生殖与发育重大研究计划召集人, 国际细胞治疗协会间充质干细胞分会理事。长期从事干细胞与免疫的基础和临床应用研究, 在干细胞介导疾病治疗的“细胞替代 (Cell Replacement) 和细胞赋能 (Cell Empowerment)”、“炎症赋予干细胞免疫抑制作用”、“干细胞免疫调节可塑性”及“干细胞与肿瘤微环境”等方面取得多项创新成果, 拥有 7 项干细胞与免疫相关的中国和国际专利。在 *Nature*、*Science*、*Nat Med*、*Nat Immunol* 等权威期刊发表论文 180 余篇, 被引用 14 000 余次。现任 *Cell Death Dis*、*Oncogene*、*Cell Death Differ*、*Stem Cell Res Ther*、*Cell Immunol*、*Cell & Biosciences* 的主编、副主编、receiving editor。先后获国家特聘专家、中国侨界贡献奖创新人才奖等奖项。

## 间充质干细胞与免疫的相互作用: 从基础研究到临床应用

李 清, 唐 笛, 王 莹, 时玉舫\*

(中国科学院上海生命科学研究院/上海交通大学医学院健康科学研究所, 上海 200031)

**摘 要:** 间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 是一种广泛存在于组织基质微环境中的多能干细胞, 可以从多种组织中分离获得, 如骨髓、脂肪、脐带等。MSCs 具有向脂肪细胞、成骨细胞、软骨细胞分化的多向分化潜能和强有力的免疫调节作用, 在多种疾病的治疗中具有广阔的应用前景。无论是内源性 MSCs 还是外源输注的 MSCs, 均具有向损伤组织迁移的特性, 参与调节组织修复过程, 其中损伤组织中的炎症与 MSCs 的相互作用在决定 MSCs 的修复特性中发挥不可或缺的作用。不仅炎症因子刺激 MSCs 的免疫抑制作用, 而且, 炎症因子的浓度和种类可以调节 MSCs 发挥免疫抑制或增强作用, 决定 MSCs 免疫调节作用的可塑性。重点讨论 MSCs 与免疫的交互调控在疾病致病及治疗中的作用及意义。

**关键词:** 间充质干细胞; 炎症; 细胞赋能; 免疫调节; 可塑性

**中图分类号:** Q813; R392      **文献标志码:** A

## The interplay between mesenchymal stem cells and immune responses: from basic research to clinical application

LI Qing, TANG Di, WANG Ying, SHI Yu-Fang\*

(Institute of Health Sciences, Shanghai Institutes for Biological Sciences,

Chinese Academy of Sciences/Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200031, China)

**Abstract:** Mesenchymal stem cells (MSCs) are multipotent stem cells that exist in many tissues and can be easily

收稿日期: 2016-04-20

基金项目: 中国科学院“干细胞与再生医学研究”战略性先导科技专项(XDA01040107)

\*通信作者: E-mail: yufangshi@sibs.ac.cn

isolated from bone marrow, adipose tissue, umbilical cord. These isolated and *in vitro* expanded MSCs have been shown to differentiate into adipocytes, osteoblasts, chondrocytes, and possess strong immunosuppressive ability, bringing new hopes for the treatment of many diseases. Both exogenously administered MSCs and tissue-resident MSCs are found to migrate to damaged tissues, where they participate in tissue repair. Their communication with the inflammatory microenvironment is an essential part of this process. Not only do inflammatory cytokines endow MSCs with the immunosuppressive ability, but also inflammatory stimuli confer on MSCs the ability to suppress the immune response in some cases or to enhance it in others, depending on their type and intensity. Here we review the current findings on the interplay between MSCs and immune responses in disease pathogenesis and therapy.

**Key words:** mesenchymal stem cells; inflammation; immunomodulation; plasticity; cell empowerment

间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 调节炎症反应和参与组织修复再生特性为基础的细胞治疗的发现将炎症性疾病的干细胞疗法带入了新纪元。不同病理进程中, MSCs 与炎症相互作用调控免疫反应的机制各不相同, 针对这一领域的研究如雨后春笋般涌现。尽管缺乏对 MSCs 体内功能的了解, 但体外扩增 MSCs 的特性及潜在的临床应用价值仍是研究热点<sup>[1]</sup>。目前, 大多数研究主要集中在体外扩增 MSCs 的分化潜能和免疫调节功能, 但现今学界普遍认为 MSCs 相关治疗不仅仅提供了组织重构所需的细胞来源, 更重要的是, 通过调节炎症反应“赋能”其他细胞促进组织修复。尽管以 MSCs 为基础的细胞替代方式的确在某些特定疾病治疗中占重要作用, 但是最近研究发现, MSCs 的治疗作用主要归因于其在炎症环境调控下发挥的免疫调节功能<sup>[2]</sup>。至此, 在炎症因子刺激下, MSCs 产生大量免疫调节因子、细胞趋化因子和生长因子, 调节组织免疫微环境和原位组织干细胞, 促进组织修复<sup>[2]</sup>。

MSCs 具有强大的免疫抑制作用, 既可以抑制固有性免疫应答, 也能影响适应性免疫应答<sup>[1,3]</sup>, 但这种免疫调节功能并非先天具有, 而需要炎症因子诱导<sup>[4]</sup>。然而, 伴随疾病过程的炎症因子的种类和数量并不是恒定不变, 而是呈高度动态变化, 从而影响 MSCs 免疫调节功能的作用强度, 这种 MSCs 免疫调节功能的可塑性是当前的研究热点。本文重点综述 MSCs 与免疫的相互作用及其在临床前研究和临床应用实践中的影响和调控机制。

## 1 干细胞和组织再生

大多数多细胞生物组织都具备一定程度的再生能力。哺乳动物组织中不仅具有诸如骨骼肌干细胞、精原干细胞等专能干细胞, 同时也存在多能干细胞, 如神经干细胞和造血干细胞等<sup>[5]</sup>。20 世纪 60 年代,

骨髓基质中发现了一种多能干细胞, 异位移植后能够形成新的骨结构, 被定义为成纤维细胞集落形成单位<sup>[6-7]</sup>, 之后更名为间充质干细胞 (MSCs)<sup>[8]</sup>。尽管定义模糊, MSCs 的“干性”仍可由其三向 (脂肪细胞、成骨细胞和软骨细胞) 分化潜能体现。部分研究表明, MSCs 还能转分化成内外胚层细胞<sup>[9-10]</sup>。人和小鼠 MSCs 的表型通过检测 CD29、CD51、CD73、CD90 及 CD105 的表达, 同时不表达 CD31、CD45 和造血系细胞的标记蛋白来鉴定<sup>[11-12]</sup>。尽管利用这些表面抗原体外鉴定 MSCs 的体系已非常成熟, 但目前尚未发现体内特异性追踪 MSCs 的合适标记蛋白<sup>[7]</sup>。最近, 有报道利用包括 nestin、leptin 受体、Gli1 和成纤维细胞激活蛋白等在内的标志分子追踪研究体内特定 MSCs 亚群的功能, 以及这些细胞体外培养后其特性和功能的生理学联系<sup>[13-17]</sup>。例如, 邻近骨内膜 nestin<sup>+</sup> 细胞具有 MSCs 的特征及功能, 其可在骨髓中形成新的集落, 具备三向分化潜能, 并参与维持造血干细胞功能<sup>[15]</sup>。尽管缺乏特异性标志物阻碍了对 MSCs 生理病理功能的认识, 体外扩增 MSCs 的输注实验还是为我们认识和理解 MSCs 的迁移, 在损伤组织定植提供了重要研究基础。

MSCs 向损伤部位的募集是其参与调控组织修复所必需的。在多种动物模型 (心肌梗死、外伤性脑损伤、肝纤维化、化学性肺损伤及肿瘤模型等) 中均发现, MSCs 经静脉输注后向损伤组织的迁移<sup>[18]</sup>。此外, 利用示踪实验结合哮喘动物模型研究发现, 定位于骨髓的 nestin<sup>+</sup> MSCs 可以在哮喘发生时转移至肺部<sup>[19]</sup>。到达受损组织后, MSCs 主要通过细胞替换和细胞赋能方式发挥对疾病的治疗作用。许多研究致力于研究 MSCs 的分化潜能, 以实现其原位替换受损细胞, 促进各种器官组织 (心脏、肾脏和肝脏) 的再生修复<sup>[20-23]</sup>。但是, 在大多数 MSCs 临床应用实例中, MSCs 在受损组织的植入

效率并不高, 并且定植细胞的存活时间较短, 提示 MSCs 除了分化替代损伤细胞外, 还利用了其他机制发挥治疗效果<sup>[24-25]</sup>。此外, MSCs 对肝硬化、心肌梗死、肾衰和神经退行性疾病的治疗疗效与其定植或细胞替代水平也不相关<sup>[26-29]</sup>。仅用 MSCs 培养上清治疗炎症疾病也有较好的疗效<sup>[2,28-29]</sup>。除了自身 MSCs, 同种异体和异种来源的 MSCs 在免疫功能健全的机体中也能发挥组织损伤修复的作用, 这也提示 MSCs 在损伤部位的定植替代对于疾病的有效治疗并非必需<sup>[24,30]</sup>。因此, MSCs 的治疗效果主要通过分泌和表达一系列免疫抑制因子、细胞因子、生长因子等调控炎症和组织稳态, 这些因子主要包括白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、前列腺素 E<sub>2</sub> (prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>)、肝细胞生长因子、表皮生长因子、成纤维细胞生长因子、血小板衍生生长因子、血管内皮生长因子、胰岛素生长因子、基质细胞衍生生长因子-1、色氨酸代谢酶 (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO) 和一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 等<sup>[29,31-32]</sup>。这些因子共同作用抑制炎症反应, 调节内皮细胞和成纤维细胞的活性和功能, 促进组织原位前体细胞增殖分化, 介导组织修复再生。

## 2 MSCs和炎症相互作用的重要性

自从研究发现骨髓 MSCs 对 T 细胞增殖的抑制作用<sup>[33-35]</sup>, 科学家们发现 MSCs 可以广泛抑制多种免疫细胞的活化和功能, 包括巨噬细胞、粒细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞、T 细胞和 B 细胞等<sup>[1,3,36-37]</sup>。MSCs 不仅抑制 T 淋巴细胞增殖, 同时能抑制初始 T 细胞向 Th1 和 Th2 细胞亚群分化, 促进调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 的产生<sup>[38]</sup>。不仅如此, MSCs 还可以通过影响树突状细胞, 间接诱导 Treg<sup>[39]</sup>。此外, MSCs 可以促进促炎的 I 型巨噬细胞向抗炎 II 型巨噬细胞转换, 治疗败血症<sup>[40-41]</sup>, 并可以下调 IL-2 或 IL-15 诱导的自然杀伤细胞活化<sup>[42-43]</sup>。这一系列强有力的免疫调节功能赋予 MSCs 治疗多种炎症相关疾病的可能, 真正实现 MSCs 的高效临床应用。

MSCs 的免疫调节作用与其分泌的各种因子密切相关, 其中包括 TGF- $\beta$ 、NO、IDO、TSG-6、PGE<sub>2</sub>、IL-1 受体拮抗剂、IL-10 及趋化因子 CCL2 拮抗性变体<sup>[28,36,40,44-48]</sup>。MSCs 免疫调控机制的多样性可能是由于其物种和组织来源及所处微环境的不同造成

的。事实上, MSCs 的免疫抑制功能的发挥依赖于干扰素- $\gamma$  (interferon  $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 和 TNF、IL-1 $\alpha$  或 IL-1 $\beta$  的刺激。阻断 IFN- $\gamma$ R 或利用 IFN- $\gamma$ R<sup>-/-</sup> MSCs 均不能有效发挥 MSCs 的免疫抑制作用<sup>[4,49]</sup>。在上述炎症因子刺激下, MSCs 表达高水平的 IDO、iNOS 及 CXCR3 和 CCR5 的配体<sup>[4,50]</sup>, 其中趋化因子招募 T 细胞到达 MSCs 周围, 借以表达的免疫抑制因子抑制 T 细胞功能<sup>[4]</sup>。至此, MSCs 与炎症之间存在密切相互作用。深入理解 MSCs 与炎症的交互调控对于指导 MSCs 的合理临床应用和认识炎症疾病的病理机制具有重要意义。

除了炎症因子, 其他因素也参与了 MSCs 免疫抑制功能的“授权”过程, 例如, 刺激 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR)——TLR3 和 TLR4 可以激活 MSCs 的免疫抑制作用<sup>[37,51]</sup>。针对不同的炎症刺激, MSCs 也会有不同的反应, 并激活不同的信号通路以调节特定免疫反应。这些研究发现不仅有助于我们更好地理解 MSCs 与炎症微环境的相互调控, 并且对发现或提高 MSCs 在不同疾病, 特别是免疫紊乱性疾病中的应用潜能也具有重要指导意义。

## 3 MSCs免疫调节的可塑性

MSCs 的免疫调节能力取决于其所处微环境中各种炎症介质的种类和浓度, 不同的炎症状态极大地影响了 MSCs 对疾病的治疗作用, 提示 MSCs 免疫调节的可塑性。研究发现, 在强炎症状态下 MSCs 可以有效地治疗移植抗宿主病 (graft-versus-host disease, GvHD), 但是若将 MSCs 在骨髓移植同一天输注, 即炎症反应尚未开始时, 治疗效果不显著<sup>[4,52]</sup>。此外, MSCs 对于处于缓解期的实验性自身免疫性脑脊髓炎几乎没有疗效<sup>[48,53]</sup>。由此看来, MSCs 的免疫调节能力的确具有很强的可塑性, 与炎症状态密切相关。

在炎症性疾病的病理进程中, 高水平的炎症因子浓度往往与疾病的急性期密切相关, 而在疾病的慢性或缓解期, 炎症因子呈现相对较低浓度, 可能是机体的自我修复阶段。以“棋盘式梯度”浓度检测 MSCs 在不同炎症因子 (IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$ ) 浓度下的免疫调节功能, 发现炎症因子水平的动态变化可以影响 MSCs 的免疫调节功能, 使其发挥免疫抑制或免疫促进作用, 由此奠定了 MSCs 免疫调节可塑性的研究基础<sup>[54]</sup>。究其原因, 主要是低水平的炎症因子不足以诱导 MSCs 表达高水平 iNOS 或 IDO 发挥免疫抑制作用, 反而会在 MSCs 分泌大量趋化因

子的作用下招募淋巴细胞至其周围,加剧炎症反应。因此,NO和IDO是调控MSCs免疫调节功能的“开关”。在和低剂量刀豆蛋白A激活的T细胞共培养体系中,MSCs同样表现出类似的免疫增强功能<sup>[55]</sup>。此外,抗原致敏的MSCs经低剂量IFN- $\gamma$ 刺激,可作为抗原提呈细胞激活细胞毒性CD8<sup>+</sup>T细胞<sup>[56-57]</sup>。以上研究均提示高炎症水平刺激MSCs发挥免疫抑制功能,而低炎症环境水平刺激MSCs发挥免疫促进作用。虽然不同炎症环境中调控MSCs活性的机制网络尚未明确,但可塑性是对MSCs在不同环境下发挥不同免疫调控功能这一现象最合理的解释。

在炎症过程中,免疫系统的细胞因子、趋化因子及相关免疫细胞处于动态变化,不同免疫细胞发挥不同的功能。其中,效应性T细胞和调节性T细胞分别是促进炎症和对抗炎症反应的重要细胞。Th1和Th17属于具有促炎作用的效应性T细胞,产生的IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 和IL-17在多种自身免疫性疾病和感染中主导病理过程<sup>[58]</sup>。在这些疾病的病理进程中,MSCs也被招募至炎症部位,参与调节炎症反应,协助组织修复或再生。炎症部位的细胞因子在赋予MSCs免疫抑制功能时是必不可少的<sup>[4]</sup>,其中IFN- $\gamma$ 与TNF- $\alpha$ 的协同作用则尤为重要。此外,IL-17的存在则可以通过调节RNA结合蛋白AUF1提高MSCs中iNOS mRNA的稳定性,显著促进MSCs的免疫抑制功能<sup>[59]</sup>。因此,炎症微环境中细胞因子的种类和浓度决定MSCs的免疫调节能力。

TGF- $\beta$ 等免疫抑制因子作为维持机体免疫平衡的重要因素也普遍存在于炎症微环境中<sup>[60]</sup>。TGF- $\beta$ 受体I和II表达在MSCs上,调控其分化和再生功能<sup>[61-62]</sup>。当TGF- $\beta$ 和IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 共同刺激MSCs时,MSCs的免疫抑制功能明显下降,这与TGF- $\beta$ 通过信号转导因子Smad3下调iNOS或IDO的表达相关<sup>[63]</sup>。值得一提的是,MSCs本身即可产生大量的TGF- $\beta$ ,因此,TGF- $\beta$ 对MSCs免疫抑制作用的负向调控可以作为一种反馈性调节维持损伤部位的炎症状态,以及调节组织再生。除MSCs产生的TGF- $\beta$ 外,往往与TGF- $\beta$ 具有相似免疫抑制作用的IL-10也可以阻断MSCs的免疫抑制功能<sup>[55,60]</sup>。由此看来,那些以免疫抑制作用著称的细胞因子通过作用于MSCs可以发挥免疫促进作用。

MSCs免疫调控功能受炎症环境中多种因素的影响,而免疫抑制剂常用于治疗免疫系统相关疾病,这引发了一个重要的科学问题:免疫抑制剂会影响MSCs的免疫调控功能吗?免疫抑制剂治疗作用与

MSCs类似,都是通过抑制效应性T细胞下调炎症反应。基于此,许多研究将MSCs与常用免疫抑制剂环孢霉素A或地塞米松联合治疗。环孢霉素A可阻断T细胞活化,常用于治疗器官移植排斥或自身免疫性疾病。MSCs也可以在移植小鼠中诱导耐受,但合用环孢霉素A会逆转MSCs的治疗效果<sup>[64]</sup>。同样,地塞米松作为另一种广泛应用的免疫抑制剂,体内及体外实验均发现其能逆转MSCs的免疫抑制作用<sup>[65]</sup>,这与地塞米松分别阻断小鼠MSCs中iNOS表达和人MSCs中IDO的表达相关<sup>[65]</sup>。因此,与TGF- $\beta$ 相似,免疫抑制剂在炎症环境中也能使MSCs失去免疫抑制功能,这一发现对指导MSCs临床应用有重要意义。

MSCs广泛分布于几乎所有组织中,在炎症环境中具有强大的免疫抑制功能,那么为什么内源性的MSCs不能像外源输注的MSCs一样缓解免疫失衡呢?其中一种可能是,MSCs免疫调控功能是体外培养过程中获得的;另一个可能的解释是,一般体外培养MSCs的用量是每只小鼠 $1 \times 10^6$ 到 $2 \times 10^6$ ,人每千克 $1 \times 10^6$ 到 $2 \times 10^6$ ,这种高剂量注射,再加上MSCs向损伤部位聚集的特性,使体外注射的MSCs功能增强。目前,尽管MSCs特异性标志的缺乏限制了对内源性MSCs在体免疫调节作用的认识,但是,不论如何,充分阐明外源输注和内源性MSCs免疫调节作用的可塑性的调控机制对于实现MSCs合理应用和形成其临床应用的新模式具有重要意义。

#### 4 MSCs免疫调控可塑性和临床应用

从2004年MSCs成功治疗9岁男孩严重类固醇和环孢霉素抵抗GvHD<sup>[66]</sup>以来,许多动物实验和临床研究都提示MSCs治疗器官衰竭性疾病的广阔应用前景<sup>[3,18]</sup>。目前,NIH注册登记的临床试验中有500多项与MSCs相关。许多研究证明MSCs可显著改善心血管疾病<sup>[67]</sup>、肝脏疾病<sup>[68]</sup>、GvHD<sup>[69]</sup>和自身免疫性疾病<sup>[70-71]</sup>。在治疗过程中,MSCs和炎症相互作用发挥着关键作用。因此,有人建议免疫调控能力应作为MSCs产品的标准之一<sup>[72]</sup>。不同疾病过程中,炎症组织的免疫微环境千变万化,从而对MSCs也有不同的影响,这在一定程度上决定了输注MSCs的命运和治疗效果<sup>[4,54,73]</sup>。

MSCs免疫调控的可塑性应作为其临床应用指导的重要依据,同时也可以通过修饰其免疫调控功能提高治疗效果。相关临床研究发现,MSCs

对免疫抑制剂抵抗的急性炎症疾病最为有效<sup>[69-70]</sup>。MSCs 临床应用的首次成功就是将异体同单倍型骨髓来源的 MSCs 输注至环孢霉素和类固醇抵抗的 IV 级急性 GvHD 患者体内<sup>[66]</sup>, 其他如系统性红斑狼疮等药物抵抗性炎症疾病都有被 MSCs 成功治愈的例子<sup>[70,74]</sup>。在这种免疫抑制剂抵抗患者中, 可能是持续炎症激发了 MSCs 的免疫抑制功能。相反, 在免疫抑制剂敏感患者中, MSCs 和环孢霉素或类固醇联合治疗反而没有治疗效果。这些研究都提示, MSCs 的免疫抑制功能需要较强炎症因子诱导, 而低浓度的炎症因子会使其发挥免疫促进作用。因此, MSCs 临床疗效主要取决于其接触到的炎症因子水平。所以, 输注前先用炎症因子预处理 MSCs 可作为强化 MSCs 免疫抑制能力的方式。在肠炎或急性心肌梗死动物模型中, 这种预处理确实提高了 MSCs 的治疗效果<sup>[75-76]</sup>。此外, IFN- $\gamma$  预处理的 MSCs 治疗可大大提高 GvHD 小鼠的存活率<sup>[77]</sup>。类似地, IFN- $\gamma$  和 TNF 预处理的 MSCs 治疗刀豆蛋白 A 诱导的小鼠肝炎疗效远好于未经预处理的细胞, 在预处理过程中加入 IL-17 还能进一步提高疗效<sup>[59]</sup>。这种预处理可能是模拟了疾病炎症环境, 这一治疗策略的成功也说明炎症在激活 MSCs 免疫抑制功能中发挥的重要作用。虽然这些发现大部分都停留在临床前研究, 但 MSCs 免疫调控可塑性内在机制的全面揭示将有助于开发更多基于 MSCs 的临床治疗新方案。

大量数据表明炎症状态决定 MSCs 的功能命运。由于 MSCs 免疫抑制功能的激活需要炎症达到一定水平, 其治疗效果不一可能归咎于个体炎症水平存在的差异。此外, 临床上应用的抗炎治疗可能会改变组织微环境中炎症因子谱, 从而影响 MSCs 疗效。的确, 研究发现 MSCs 与地塞米松联合治疗会导致 MSCs 不能有效治疗疾病, 这与地塞米松阻断 MSCs 表达 iNOS 或 IDO 密切相关<sup>[65]</sup>。在肝纤维化模型中, 地塞米松可以逆转 MSCs 的免疫抑制作用, 从而完全消除 MSCs 的治疗效果<sup>[65]</sup>。这些结果提示, MSCs 治疗疾病时应尽量避免与免疫抑制剂同时使用。

虽然 MSCs 的病理生理功能尚未完全阐明, 但是大量动物实验和临床研究均表明了 MSCs 作为一种全新策略在多种疾病治疗中的应用潜能。随着研究发现适当的炎症刺激在 MSCs 发挥免疫抑制作用中的重要性, 系统解析 MSCs 免疫调控作用的机制和形成 MSCs 的优化策略对于其更为合理和有效的临床应用具有重要作用。此外, 为了最优化 MSCs

相关治疗, 开发切实可行的方法在输注 MSCs 时用以检测患者体内炎症状态, 以及发现可预测 MSCs 疗效的生物标志物都是目前亟待解决的问题。

## 5 展望

近年来, 大量研究以崭新的视角揭示了 MSCs 在炎症和组织修复过程中的作用。除了 MSCs 的分化潜能, 它的免疫调节功能也赋予它在治疗免疫相关疾病中的应用潜能, 并备受关注。虽然 MSCs 在损伤部位长期定植和其对疾病治疗效果之间的关系尚未明确, 但是外源输注 MSCs 的确可以被招募至损伤部位, 参与调控损伤微环境。MSCs 的组织修复能力依赖于较强的炎症刺激, 其不仅赋予 MSCs 免疫抑制功能, 而且促进 MSCs 分泌大量生长因子。然而, 炎症环境并不是恒定的, MSCs 可因不同炎症水平或细胞因子种类以及免疫抑制剂等条件的动态变化发挥对免疫反应的差异性调控, 由此可见, MSCs 免疫调控功能可塑性对于指导 MSCs 在临床上的合理应用具有重要意义。针对特定炎症状态, 利用 MSCs 免疫调控功能可塑性的特点制定个性化临床治疗策略, 将全面优化 MSCs 相关临床方法, 使其在不同疾病进展阶段达到对炎症反应的最适调控。

## [参 考 文 献]

- [1] Le Blanc K, Mougiakakos D. Multipotent mesenchymal stromal cells and the innate immune system. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12: 383-96
- [2] Prockop DJ, Oh JY. Mesenchymal stem/stromal cells (MSCs): role as guardians of inflammation. *Mol Ther*, 2012, 20: 14-20
- [3] Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8: 726-36
- [4] Ren G, Zhang L, Zhao X, et al. Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide. *Cell Stem Cell*, 2008, 2: 141-50
- [5] Wagers AJ, Weissman IL. Plasticity of adult stem cells. *Cell*, 2004, 116: 639-48
- [6] Friedenstein A, Chailakhjan R, Lalykina K. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells. *Cell Prolif*, 1970, 3: 393-403
- [7] Bianco P, Cao X, Frenette PS, et al. The meaning, the sense and the significance: translating the science of mesenchymal stem cells into medicine. *Nat Med*, 2013, 19: 35-42
- [8] Caplan AI. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res*, 1991, 9: 641-50
- [9] Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage

- potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*, 1999, 284: 143-7
- [10] Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature*, 2002, 418: 41-9
- [11] Keating A. Mesenchymal stromal cells: new directions. *Cell Stem Cell*, 2012, 10: 709-16
- [12] Horwitz E, Le Blanc K, Dominici M, et al. Clarification of the nomenclature for MSC: the International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*, 2005, 7: 393-5
- [13] Roberts EW, Deonaraine A, Jones JO, et al. Depletion of stromal cells expressing fibroblast activation protein- $\alpha$  from skeletal muscle and bone marrow results in cachexia and anemia. *J Exp Med*, 2013, 210: 1137-51
- [14] Zhao H, Feng J, Seidel K, et al. Secretion of shh by a neurovascular bundle niche supports mesenchymal stem cell homeostasis in the adult mouse incisor. *Cell Stem Cell*, 2014, 14: 160-73
- [15] Méndez-Ferrer S, Michurina TV, Ferraro F, et al. Mesenchymal and haematopoietic stem cells form a unique bone marrow niche. *Nature*, 2010, 466: 829-34
- [16] Zhou BO, Yue R, Murphy MM, et al. Leptin-receptor-expressing mesenchymal stromal cells represent the main source of bone formed by adult bone marrow. *Cell Stem Cell*, 2014, 15: 154-68
- [17] Sugiyama T, Kohara H, Noda M, et al. Maintenance of the hematopoietic stem cell pool by CXCL12-CXCR4 chemokine signaling in bone marrow stromal cell niches. *Immunity*, 2006, 25: 977-88
- [18] Ren G, Chen X, Dong F, et al. Concise review: mesenchymal stem cells and translational medicine: emerging issues. *Stem Cells Transl Med*, 2012, 1: 51-8
- [19] Gao P, Zhou Y, Xian L, et al. Functional effects of TGF- $\beta$ 1 on mesenchymal stem cell mobilization in cockroach allergen-induced asthma. *J Immunol*, 2014, 192: 4560-70
- [20] Qian H, Yang H, Xu W, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells ameliorate rat acute renal failure by differentiation into renal tubular epithelial-like cells. *Int J Mol Med*, 2008, 22: 325-32
- [21] Cho KA, Ju SY, Cho SJ, et al. Mesenchymal stem cells showed the highest potential for the regeneration of injured liver tissue compared with other subpopulations of the bone marrow. *Cell Biol Int*, 2009, 33: 772-7
- [22] Han F, Wang CY, Yang L, et al. Contribution of murine bone marrow mesenchymal stem cells to pancreas regeneration after partial pancreatectomy in mice. *Cell Biol Int*, 2012, 36: 823-31
- [23] Rose RA, Jiang H, Wang X, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cells express cardiac-specific markers, retain the stromal phenotype, and do not become functional cardiomyocytes *in vitro*. *Stem Cells*, 2008, 26: 2884-92
- [24] Prockop DJ, Kota DJ, Bazhanov N, et al. Evolving paradigms for repair of tissues by adult stem/progenitor cells (MSCs). *J Cell Mol Med*, 2010, 14: 2190-9
- [25] Von Bahr L, Batsis I, Moll G, et al. Analysis of tissues following mesenchymal stromal cell therapy in humans indicates limited long-term engraftment and no ectopic tissue formation. *Stem Cells*, 2012, 30: 1575-8
- [26] Tögel F, Hu Z, Weiss K, et al. Administered mesenchymal stem cells protect against ischemic acute renal failure through differentiation-independent mechanisms. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005, 289: F31-F42
- [27] Sakaida I, Terai S, Yamamoto N, et al. Transplantation of bone marrow cells reduces CCl<sub>4</sub>-induced liver fibrosis in mice. *Hepatology*, 2004, 40: 1304-11
- [28] Lee RH, Pulin AA, Seo MJ, et al. Intravenous hMSCs improve myocardial infarction in mice because cells embolized in lung are activated to secrete the anti-inflammatory protein TSG-6. *Cell Stem Cell*, 2009, 5: 54-63
- [29] Bai L, Lennon DP, Caplan AI, et al. Hepatocyte growth factor mediates mesenchymal stem cell-induced recovery in multiple sclerosis models. *Nat Neurosci*, 2012, 15: 862-70
- [30] Wolf D, Reinhard A, Wolf D, et al. Regenerative capacity of intravenous autologous, allogeneic and human mesenchymal stem cells in the infarcted pig myocardium-complicated by myocardial tumor formation. *Scand Cardiovasc J*, 2009, 43: 39-45
- [31] Ma S, Xie N, Li W, et al. Immunobiology of mesenchymal stem cells. *Cell Death Differ*, 2014, 21: 216-25
- [32] Ranganath SH, Levy O, Inamdar MS, et al. Harnessing the mesenchymal stem cell secretome for the treatment of cardiovascular disease. *Cell Stem Cell*, 2012, 10: 244-58
- [33] Di Nicola M, Carlo-Stella C, Magni M, et al. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. *Blood*, 2002, 99: 3838-43
- [34] Bartholomew A, Sturgeon C, Siatskas M, et al. Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation *in vitro* and prolong skin graft survival *in vivo*. *Exp Hematol*, 2002, 30: 42-48
- [35] McIntosh KR, Mosca JD, Klyushnenkova EN. Mesenchymal stem cells for prevention and treatment of immune responses in transplantation[P]. WO Patent 1999047163 A2, <http://www.google.com/patents/WO1999047163A2?cl=en> (1998)
- [36] Shi Y, Su J, Roberts AI, et al. How mesenchymal stem cells interact with tissue immune responses. *Trends Immunol*, 2012, 33: 136-43
- [37] Bernardo ME, Fibbe WE. Mesenchymal stromal cells: sensors and switchers of inflammation. *Cell Stem Cell*, 2013, 13: 392-402
- [38] Luz-Crawford P, Kurte M, Bravo-Alegria J, et al. Mesenchymal stem cells generate a CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cell population during the differentiation process of Th1 and Th17 cells. *Stem Cell Res Ther*, 2013, 4: 65
- [39] Deng Y, Yi S, Wang G, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells instruct dendritic cells to acquire tolerogenic phenotypes through the IL-6-mediated upregulation of SOCS1. *Stem Cells Dev*, 2014, 23: 2080-

- 92
- [40] Németh K, Leelahavanichkul A, Yuen PS, et al. Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E2-dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production. *Nat Med*, 2009, 15: 42-9
- [41] Abumaree M, Al Jumah M, Kalionis B, et al. Human placental mesenchymal stem cells (pMSCs) play a role as immune suppressive cells by shifting macrophage differentiation from inflammatory M1 to anti-inflammatory M2 macrophages. *Stem Cell Rev*, 2013, 9: 620-41
- [42] Spaggiari GM, Capobianco A, Becchetti S, et al. Mesenchymal stem cell-natural killer cell interactions: evidence that activated NK cells are capable of killing MSCs, whereas MSCs can inhibit IL-2-induced NK-cell proliferation. *Blood*, 2006, 107: 1484-90
- [43] Spaggiari GM, Capobianco A, Abdelrazik H, et al. Mesenchymal stem cells inhibit natural killer-cell proliferation, cytotoxicity, and cytokine production: role of indoleamine 2,3-dioxygenase and prostaglandin E2. *Blood*, 2008, 111: 1327-33
- [44] Németh K, Keane-Myers A, Brown JM, et al. Bone marrow stromal cells use TGF- $\beta$  to suppress allergic responses in a mouse model of ragweed-induced asthma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 5652-7
- [45] DelaRosa O, Lombardo E, Beraza A, et al. Requirement of IFN- $\gamma$ -mediated indoleamine 2,3-dioxygenase expression in the modulation of lymphocyte proliferation by human adipose-derived stem cells. *Tissue Eng Part A*, 2009, 15: 2795-806
- [46] Ortiz LA, DuTreil M, Fattman C, et al. Interleukin 1 receptor antagonist mediates the antiinflammatory and antifibrotic effect of mesenchymal stem cells during lung injury. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 11002-7
- [47] Spaggiari GM, Abdelrazik H, Becchetti F, et al. MSCs inhibit monocyte-derived DC maturation and function by selectively interfering with the generation of immature DCs: central role of MSC-derived prostaglandin E2. *Blood*, 2009, 113: 6576-83
- [48] Rafei M, Campeau PM, Aguilar-Mahecha A, et al. Mesenchymal stromal cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting CD4 Th17 T cells in a CC chemokine ligand 2-dependent manner. *J Immunol*, 2009, 182: 5994-6002
- [49] Krampera M, Cosmi L, Angeli R, et al. Role for interferon- $\gamma$  in the immunomodulatory activity of human bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cells*, 2006, 24: 386-398
- [50] Ren G, Su J, Zhang L, et al. Species variation in the mechanisms of mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression. *Stem Cells*, 2009, 27: 1954-62
- [51] Waterman RS, Tomchuck SL, Henkle SL, et al. A new mesenchymal stem cell (MSC) paradigm: polarization into a pro-inflammatory MSC1 or an immunosuppressive MSC2 phenotype. *PLoS One*, 2010, 5: e10088
- [52] Sudres M, Norol F, Trenado A, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation *in vitro* but fail to prevent graft-versus-host disease in mice. *J Immunol*, 2006, 176: 7761-7
- [53] Constantin G, Marconi S, Rossi B, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorate chronic experimental autoimmune encephalomyelitis. *Stem Cells*, 2009, 27: 2624-35
- [54] Li W, Ren G, Huang Y, et al. Mesenchymal stem cells: a double-edged sword in regulating immune responses. *Cell Death Differ*, 2012, 19: 1505-13
- [55] Chan JL, Tang KC, Patel AP, et al. Antigen-presenting property of mesenchymal stem cells occurs during a narrow window at low levels of interferon- $\gamma$ . *Blood*, 2006, 107: 4817-24
- [56] François M, Romieu-Mourez R, Stock-Martineau S, et al. Mesenchymal stromal cells cross-present soluble exogenous antigens as part of their antigen-presenting cell properties. *Blood*, 2009, 114: 2632-8
- [57] Mills KH. TLR-dependent T cell activation in autoimmunity. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11: 807-822
- [58] Han X, Yang Q, Lin L, et al. Interleukin-17 enhances immunosuppression by mesenchymal stem cells. *Cell Death Differ*, 2014, 21: 1758-68
- [59] Li MO, Flavell RA. Contextual regulation of inflammation: a duet by transforming growth factor- $\beta$  and interleukin-10. *Immunity*, 2008, 28: 468-76
- [60] Li Z, Kupcsik L, Yao SJ, et al. Mechanical load modulates chondrogenesis of human mesenchymal stem cells through the TGF- $\beta$  pathway. *J Cell Mol Med*, 2010, 14: 1338-46
- [61] Crane JL, Cao X. Bone marrow mesenchymal stem cells and TGF- $\beta$  signaling in bone remodeling. *J Clin Invest*, 2014, 124: 466-72
- [62] Xu C, Yu P, Han X, et al. TGF- $\beta$  promotes immune responses in the presence of mesenchymal stem cells. *J Immunol*, 2014, 192: 103-9
- [63] Inoue S, Popp FC, Koehl GE, et al. Immunomodulatory effects of mesenchymal stem cells in a rat organ transplant model. *Transplantation*, 2006, 81: 1589-95
- [64] Chen X, Gan Y, Li W, et al. The interaction between mesenchymal stem cells and steroids during inflammation. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1009
- [65] Le Blanc K, Rasmusson I, Sundberg B, et al. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. *Lancet*, 2004, 363: 1439-41
- [66] Hare JM, Fishman JE, Gerstenblith G, et al. Comparison of allogeneic vs autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells delivered by transendocardial injection in patients with ischemic cardiomyopathy: the POSEIDON randomized trial. *JAMA*, 2012, 308: 2369-79
- [67] Zhang Z, Lin H, Shi M, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve liver function and ascites in decompensated liver cirrhosis patients. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27: 112-20
- [68] Le Blanc K, Frassoni F, Ball L, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. *Lancet*, 2008, 371: 1579-86

- [69] Sun L, Wang D, Liang J, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in severe and refractory systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2010, 62: 2467-75
- [70] Tyndall A, van Laar JM. Stem cells in the treatment of inflammatory arthritis. *Best Pract Resh Clin Rheumatol*, 2010, 24: 565-74
- [71] Krampera M, Galipeau J, Shi Y, et al. Immunological characterization of multipotent mesenchymal stromal cells — The International Society for Cellular Therapy (ISCT) working proposal. *Cytotherapy*, 2013, 15: 1054-61
- [72] Krampera M. Mesenchymal stromal cell ‘licensing’: a multistep process. *Leukemia*, 2011, 25: 1408-14
- [73] Dalal J, Gandy K, Domen J. Role of mesenchymal stem cell therapy in Crohn's disease. *Pediatr Res*, 2012, 71: 445-51
- [74] Duijvestein M, Wildenberg ME, Welling MM, et al. Pretreatment with interferon- $\gamma$  enhances the therapeutic activity of mesenchymal stromal cells in animal models of colitis. *Stem Cells*, 2011, 29: 1549-58
- [75] Luo Y, Wang Y, Poynter JA, et al. Pretreating mesenchymal stem cells with interleukin-1 $\beta$  and transforming growth factor- $\beta$  synergistically increases vascular endothelial growth factor production and improves mesenchymal stem cell-mediated myocardial protection after acute ischemia. *Surgery*, 2012, 151: 353-63
- [76] Polchert D, Sobinsky J, Douglas G, et al. IFN- $\gamma$  activation of mesenchymal stem cells for treatment and prevention of graft versus host disease. *Eur J Immunol*, 2008, 38: 1745-55